

In re application:  
Kenshi KAMET et al.  
Application No. 10/523,585  
Application Filed: October 24, 2003  
For: THERAPEUTIC AND/OR PREVENTIVE AGENT FOR DEFECATION  
DYSFUNCTION

DECLARATION UNDER 37 CFR 1. 131

Honorable Commissioner for Patents  
U.S. Patent and Trademark Office  
Randolph Building  
401 Dulany Street  
Alexandria, Virginia 22314

Sir:

I, Hideki Sato, am an inventor of the above-identified application. I am a Japanese citizen, and I hereby declare and state that the invention claimed in the subject application was established prior to publication of Koga et al., which is cited as a prior art in the examination.

I declare that I received a graduate degree as Bachelor of Science and Technology in March 1998, from Sophia University.

I also declare that I have been employed by Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., the Assignee of this application, since April 1998 and that my present work includes planning and implementing clinical studies, preparing reports of clinical study results and managing general matters relative to clinical studies, at the Head Office of the Assignee located in Chuo-ku, Tokyo, Japan.

I further declare that I was in charge of implementing the Phase I clinical study of GM-611 (i.e. repeated oral administration tests in healthy adult males), and preparing "Clinical Study Report," a copy of relevant parts of which are attached hereto. As indicated on page 1-2, the last line of the report, this report was completed on November 8, 2001. On the other hand, the citation (Koga et al, Drugs of the Future, volume 27, Issue 3, page 255 to 272) was published in March, 2002. Therefore, the creation date of the clinical study report is clearly prior to the publication date of Koga et al.

I declare further that the clinical study report discloses the subject invention in "12.5.3 Bowel Movements" on page 12-8 to page 12-11. The description of Example 4 and the graph of Figure 7 of the subject specification are based on the results of the clinical study disclosed in the report. Namely, the subject specification states in the beginning of Example 4 that "The acceleratory effect of GM-611 on defecation was studied by repeated oral administration of GM-611 in Phase I trials" (page 17, lines 18 to 20 of the subject specification), and the Phase I trials correspond to that described in the Clinical Study Report. Further, the specification also states "the average daily frequency of defecation was 0.7 in placebo-treated group, whereas it was 1.0 in the GM-611 group-treated groups" (page 18, lines 17 to 19 of the specification). The description corresponds to the result of "Mean number of bowel movements per day" (Active drug period, Days 1-10 (10 days)) indicated in Table 12.5.3b of the Clinical Study Report.

The Clinical Study Report concludes in the last of 12.5.3 Bowel Movements that "The results presented suggest that GM 611 promotes bowel movements." The report includes specific data disclosed in Table 12.5.3a to Table 12.5.3d, which fully support the conclusion therein. Therefore, the inventors of the subject application had already found at the time of completing this report that GM-611 accelerates defecation and is effective for treating constipation.

The Clinical Study Report further states as follows:

"In all of the active drug groups, the percentage of subjects who had bowel movements during the active drug period was higher than in the placebo group. There were no major differences in the other variables (stool consistency, amount of stools, color of stools, and feeling of evacuation) between the placebo group and the GM-611 groups." (Page 12-8, 7<sup>th</sup> to 5<sup>th</sup> lines from the bottom of the report)

This description corresponds to that of the subject specification to read as follows:

"In contrast, there was no change in stool condition between the placebo-treated group and the GM-611-treated groups. These results suggested that GM-611 accelerated defecation in healthy volunteers (male) without changing

stool into a diarrheal form." (Page 18, lines 21 to 26 of the subject specification)

As indicated above, the results of the Clinical Study Report indicate GM-611 accelerates defecation without changing stool condition, and fully support that GM-611 accelerates "normal defecation," which term is defined on page 10, lines 18 to 22 of the subject specification that "defecation occurs without changing stool condition for the worse, without increasing the water content of stool, or without changing stool into a diarrheal form." Consequently, the invention claimed in the subject application is fully supported by the descriptions of the Clinical Study Report.

I declare further that in light of the foregoing, it is clear that the invention claimed in the subject application was completed prior to the publication of Kôga et al.

I declare further that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on the basis of information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patents issued thereon.

April 6, 2009

Date

Hideki Sato

Hideki SATO

治験総括報告書

GM-611 の第 I 相臨床試験

～健康成人男性における反復経口投与試験～

## 1. 標題ページ

治 験 の 表 題 : GM-611 の第 I 相臨床試験

～健康成人男性における反復経口投与試験～

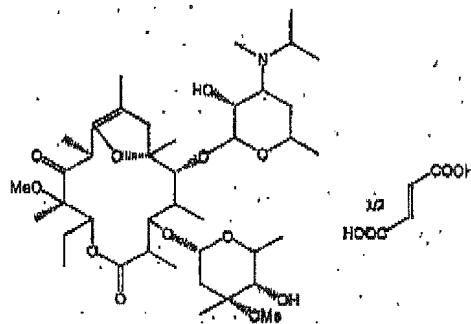
治 験 薬 :

1) 名 称 GM-611 (治験略号)

2) 成 分 [化学名]

[ 2S,4R,5R,8R,9S,10S,11R,12R, ] -9- [ (2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy ] -5-ethyl-4-methoxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-  
 [ [ 3,4,6-trideoxy-3-(isopropylmethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl ] oxy ]  
 -6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-14(1)-ene-3,7-dione (E)-2-butenedioic acid salt  
 (2:1)

[構造式]



3) 含有量

4) 剤 型

対 象 : 健康成人男性

治 験 内 容 : 健康成人男性における GM-611 反復経口投与時の安全性の評価、薬物動態の検討および有効性の予備的検討として胃排出能の測定を、第 I 相臨床試験（プラセボ対照二重盲検反復経口投与試験）にて行い、海外で実施された第 I 相反復経口投与試験成績と比較考察することを目的とする。

治 験 依 頼 者 : 中外製薬株式会社

治験実施計画書識別コード: GM002JP

開発のフェーズ: 第1相

治験実施期間: 2000年5月8日~2000年8月7日  
(第1症例の同意取得日~最終症例の観察終了日)

治験の早期中止: 該当なし。

医学専門家: [REDACTED]

治験依頼者:

1) 治験依頼者の責任者: [REDACTED]

2) 治験依頼者の担当責任者: [REDACTED]  
[REDACTED]

GCP基準の遵守: [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

(陳述者: [REDACTED])

治験の経緯: 本治験は、以下の経緯にて実施した。

治験相談

社内適否判定日

治験計画の届出

治験実施計画書の合意日

治験実施期間

症例固定

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
2000年5月8日 ~ 2000年8月7日  
[REDACTED]

報告書作成日: 2001年11月8日

## 2. 概要

治験依頼者名： 中外製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
治験略号： GM-611	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： 未定	ページ：	
治験の標題：GM-611の第Ⅰ相臨床試験 ～健康成人男性における反復経口投与試験～		
治験責任医師：[REDACTED]		
治験実施施設：[REDACTED]		
公表文献（引用文献）：		
治験期間(ヶ月)：3ヶ月 第1症例の同意取得日：2000年5月8日 最終症例の観察終了日：2000年8月7日	開発のフェーズ：第Ⅰ相	
<p>目 的：</p> <p>健康成人男性における GM-611 反復経口投与時の安全性の評価、薬物動態の検討および有効性の予備的検討として胃排出能の測定を、第Ⅰ相臨床試験（プラセボ対照二重盲検反復経口投与試験）にて行い、海外で実施された第Ⅰ相反復経口投与試験成績と比較考察することを目的とする。</p>		
<p>治 験 方 法：</p> <p>既往歴、臨床検査、生理学的検査および問診により試験開始（投与日）30日以内にスクリーニングされた健康成人男性を対象に、GM-611を0mg（プラセボ）/回×3回/日（ステップ1～3）；5mg/回×3回/日（ステップ1）、10mg/回×3回/日（ステップ2）、20mg/回×3回/日（ステップ3）を150mlの水で、10日間毎食30分前に経口投与する。ただし、1日目および10日目は朝食前1回のみを投与とする。検査項目は生理学的検査、臨床検査、薬物動態検査、<sup>13</sup>C-OBTとした。</p>		
<p>症 例 数：（各 Step 8例（GM-611 6例 プラセボ2例）、3Stepの計24例）</p> <p>計画時例数 24例 投与例数 24例 評価対象例 24例</p>		
<p>診断及び主要な組入れ基準：</p> <p>1) 選択基準</p> <p>① 年齢20歳以上35歳以下の健康成人男性。</p> <p>② 体重(kg)が、標準体重[(身長(cm)-100)×0.9]の±20%を超えない者。</p>		

## 2. 概要 一つづき

治験依頼者名： 中外製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
治験略号： GM-611	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： 未定	ページ：	

③ スクリーニング検査時の健康診断・臨床検査で治験責任医師および治験分担医師が健康成人と判断した者。

2) 除外基準

① スクリーニング時に肝、胃腸、呼吸器、内分泌、腎、血液、神経、精神、あるいは心血管系に異常が認められる者。

② スクリーニング前 30 日以内、またはスクリーニングから投与までの間に急性胃腸疾患に罹った者。

③ 潰瘍の既往があり、 $H_2$ ブロッカー、プロトンポンプインヒビターあるいはピスマス製剤の処方を受けた者、迷走神経切除手術、食道や胃の手術を受けた者、幽門狭窄の病歴を有する者。

④ スクリーニング時に薬剤を投与されているか観察期間中に服薬を予定している者、スクリーニング前 30 日以内に抗生物質、制酸剤（大衆薬を含む）、 $H_2$ ブロッカー、アスピリン・アセトアミノフェンを含む非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）、コルチコステロイドあるいは潰瘍誘発性薬剤を服用している者。ただし、使用しても影響がないと考えられる薬剤は、滋養強壮保健薬、外用薬、抗菌性点眼薬以外の眼科用薬等が上げられる。その他の薬剤についても、本治験薬投与前 1 週間以内の使用状況を確認し、治験責任医師が参加の適否について判断するものとする。

⑤ プロスタグランジン、メトクロプラミド、ドンペリドン、トリメプテン、シサプリドあるいはスクラルファートによる治療歴を有する者。

⑥ 腫瘍を有するか癌治療（化学療法、放射線療法等）を受けている者。

⑦ アルコール、薬物、煙草の依存症の者。

⑧ 薬剤過敏症、アレルギー性疾患を有する者。また、エリスロマイシンや罪に不耐性の者。

⑨ 被験者の遵守事項を守れないか守る意欲のない者。

⑩ 投与開始前 4 ヶ月以内に他の治験に参加している者。



## 2. 概要 一つづき

治験依頼者名： 中外製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
治験略号： GM-611	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： 未定	ページ：	
<p>① 本治験薬投与前1ヵ月以内に200mL、または3ヵ月以内に400mLを超える採血（献血等）を行った者。</p> <p>② その他、治験責任医師または治験分担医師が治験参加を不適切と判断した者。</p>		
<p>被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：</p> <p>GM-611 [Lot No. : 0mg 錠 (ﾌﾟﾚﾎﾞ) / GM9C01, 2.5mg 錠 / GM9C02, 10mg 錠 / GM9C03]</p> <p>用量および投与方法: ステップ 1: 5mg, ステップ 2: 10mg, ステップ 3: 20mg をステップ 1 より順に毎食 30 分前に 10 日間、経口投与した。ただし、1 日目および 10 日目は朝食前 1 回のみの投薬とした。なお、各ステップで実薬 6 例、ﾌﾟﾚﾎﾞ 2 例とした。</p>		
<p>観 察 期 間：</p> <p>各 Step / 入所（治験薬投与 2 日前）から 17 日目（投与終了 7 日後）</p>		
<p>評価基準：【主要評価項目について記載】</p> <p><math>^{13}\text{C}</math>-OBT 有効性指標の中で <math>t_{1/2}(\text{mk}\beta)</math>, <math>t_{1/2}(\text{abc})</math>, GEC を主要な指標としベースラインから実薬投与期の変化量、変化率を算出した。また、<math>\text{B-C}_{\text{max}}</math>, <math>\text{B-t}_{\text{max}}</math>, AUC も評価指標として用いた。</p>		
<p>統計手法：</p> <p>1) 被験者特性</p> <p>被験者背景については分類集計を行い、収集された集団の特徴を明らかにした。用量群間の背景の偏りは Fisher の直接確率計算、一元配置分散分析を用いて検討した。検定の有意水準は両側 15% とした。</p> <p>2) 有効性の予備的評価</p> <p><math>^{13}\text{C}</math>-OBT を用いて、薬剤非服用時（投与前日）の胃排出をベースラインとし、GM-611 服用時の胃排出を測定し、GM-611 の胃排出能を検討した。また、プラセボ群対実薬群の胃排出能を Wilcoxon 順位和検定を用いて検討した。用量反応性は Jonckheere の傾向性検定を用いて検討した。なお、その際各ステップのプラセボ投与例の併合の妥当性を、ベースライン胃排出能の分散分析などで検討した。また、胃排出能に影響を及ぼす共変量を探索的に解析した。検定の有意水準は両側 5% とした。ただし、Jonckheere の傾向性検定は片側 2.5% とした。</p>		

## 2. 概要 一つづき

治験依頼者名： 中外製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
治験略号： GM-611	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： 未定	ページ：	

3) 安全性  
各ステップ（用量）における生理学的検査値および臨床検査値の投与前後の比較は対応のある t 検定、用量間比較は t 検定などを用いて検討した。有害事象および副作用については発現率を集計し、95%信頼区間を求めた。検定の有意水準は両側 5%とした。

4) 薬物動態解析  
未変化体および代謝物の血漿中濃度および未変化体の尿中排泄量を測定し、薬物動態解析を行い、基本的な薬物動態パラメータを算出した。また、可能であれば血漿中濃度と有効性、安全性との関連性について探索的に検討した。

要約—結論：  
健康成人男性 24 名を対象に、GM-611 の 10 日間反復経口投与時の安全性の評価、薬物動態の検討および有効性の予備的検討として胃排出能の測定を、プラセボ対照二重盲験試験にて行い、海外で実施された第 I 相反復経口投与試験成績と比較考察を行った。

1) 有効性の予備的評価  
投与後の胃排出能については、用量依存的な促進が認められた。なお 10mg 群、20mg 群の胃排出能は投与 10 日目において投与 1 日目と比べて減少が認められた。米国の試験結果と比較すると、米国では 10mg で胃排出能がプラトーに達していることが示唆されており、また米国においても 10 日目は 1 日目と比べて胃排出能の減少が認められた。

2) 薬物動態  
GM-611 を 1 日 3 回 10 日間反復投与することによって、血漿中薬物濃度は 10 日以内に定常状態に達した。薬物代謝酵素の誘導もしくは阻害を示唆する結果は得られなかった。GM-611 の消失は腎排泄の寄与は小さいと考えられた。GM-611 の血漿中濃度は、個体間変動は大きいものの個体内変動は小さいと考えられた。GM-611 の  $C_{max}$  を米国と比較すると個体間変動が大きく、日米間差よりも個体間差の影響が大きいと考えられた。

## 2. 概要 一つづき

治験依頼者名： 中外製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
治験略号： GM-611	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名： 未定	ページ：	

3) 安全性

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群で1件（下痢（泥状））、10mg群で1件（軟便）、20mg群で8件（軟便3件、ALT増加2件、AST増加1件、GU増加2件）の計10件で、いずれも程度は軽度、関連性は「どちらともいえない」であった。重篤な有害事象は認められず、耐容性は各用量とも良好であった。中止例は、20mg群で1例（理由：AST増加、ALT増加）に認められた。自他覚症状、生理学的検査では治験期間を通じて臨床上問題となる変化は認められなかった。しかし、他の群に比べ20mg群において胃腸障害および肝機能異常が多く認められ、またAST、ALT増加による中止例も1例みられたことから本治験薬の肝機能への影響も示唆された。

排便に関しては、1日あたりの排便回数および排便のあった日数でプラセボ群よりもGM-611群で増加傾向にあり、軟便の発現も高用量群で多かった。このことから、GM-611は健康成人男性の排便を促進する可能性が示唆された。

4) 結論

GM-611の1日3回、10日間反復投与試験において、20mgまでの耐容性は良好であったが、20mgで肝機能に対する影響が示唆された。したがって、10mgまでの安全性に問題はないと考えられた。薬物動態については、血漿中GM-611濃度は10日以内に定常状態に達し、薬物代謝酵素の誘導もしくは阻害を示唆する結果は得られなかった。また、血漿中GM-611濃度は日米間差よりも個体間差の影響が大きいと考えられた。胃排出能については、GM-611投与各群でプラセボ群に比べ有意な促進が認められた。

以上の結果から、患者を対象とした第Ⅱ相試験を実施することに問題はないが、肝機能への影響に対し注意深い観察が必要と考えられた。

## 12.5 生理学的検査, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 12.5.1 生理学的検査

[REDACTED]

### 12.5.2 心電図

[REDACTED]

### 12.5.3 排便状況

治験薬との関連性が「どちらともいえない」と判定された胃腸障害に関する有害事象は、プラセボ群で軽度の下痢（泥状）が1例、10mg 群で軽度の軟便が1例、20mg 群で軽度の軟便が3例に認められたが、いずれも数日以内に普通便に回復した。

プラセボ期、実薬期全体（投与1-10日目）及び実薬期を2分割した投与1-5日目と投与6-10日目における排便の有無について集計した結果を表12.5.3aに示す。各投与日で1回以上の排便がみられたら「排便あり」とし、それぞれの期間で群毎に集計した。いずれの実薬投与群も実薬期においてプラセボ群と比べて「排便あり」の割合が高かった。その他の項目（便の状態、便の量、色調、排便感覚）についてはプラセボ群と各投与群で大きな相違はなかった。

実薬群（5,10,20mg を1つにまとめた群）とプラセボ群の排便日数、1日平均排便回数を Wilcoxon 順位和検定により比較した結果を表12.5.3bに示す。プラセボ期（投与前日）では群間で偏りは認められなかったが、実薬期全体ではプラセボ群の排便日数が6.0日に対し、実薬群が8.2日と有意に多かった（ $p=0.012$ ）。投与1-5日目における排便日数もプラセボ群2.8日に対し、実薬群が4.3日と有

意に多かった ( $p=0.009$ )。1日あたりの1日平均排便回数についても同様に検討したところ、実験期においてプラセボ群が0.7回に対して実薬群は1.0回であり、投与1-5日目で実薬群が有意差に多かった ( $p=0.047$ )。

各実薬投与群とプラセボ群での比較では、5mg群の1-5日目、10mg群の1-10日目及び6-10日目、20mg群の1-5日目における排便日数がプラセボ群より有意に多かった (表12.5.3c)。

排便状況と $^{13}\text{C}$ -OBT法による胃排出能要約指標の関連性を検討した結果を表12.5.3dに示す。実験期(1-10日目)の1日平均排便回数と投与10日目の $t1/2(\text{mk}\beta)$ 、 $t1/2(\text{abc})$ 、 $t\text{lag}(\text{mk}\beta)$ 、 $t\text{lag}(\text{abc})$ との相関係数(Pearson)はそれぞれ $r=-0.431(p=0.040)$ 、 $r=-0.438(p=0.037)$ 、 $r=-0.414(p=0.050)$ 、 $r=-0.420(p=0.046)$ と有意な負の相関を示した。同様に実験期の合計排便日数と投与10日目の $t1/2(\text{mk}\beta)$ 、 $t1/2(\text{abc})$ 、 $t\text{lag}(\text{mk}\beta)$ 、 $t\text{lag}(\text{abc})$ の相関係数は $r=-0.346(p=0.106)$ 、 $r=-0.357(p=0.095)$ 、 $r=-0.296(p=0.170)$ 、 $r=-0.302(p=0.162)$ と負の相関を示したが有意差は認められなかった。

また、治験薬との関連性が「どちらともいえない」と判定された軟便が10mg群で1例、20mg群で3例と高用量群に多く発現を認めた。

以上の結果から、GM-611の排便促進作用が示唆された。

表12.5.3a 排便有無集計

		プラセボ				5mg				10mg				20mg			
		なし	あり	計		なし	あり	計		なし	あり	計		なし	あり	計	
プラセボ期	なし	1	(18.7%)			0	(0.0%)			2	(33.3%)			2	(33.3%)		
	あり	5	(83.3%)			6	(100.0%)			4	(66.7%)			4	(66.7%)		
	計	6				6				6				6			
実験期 (1-10日目)	なし	24	(40.0%)			11	(18.3%)			8	(13.3%)			10	(17.6%)		
	あり	36	(60.0%)			49	(81.7%)			52	(86.7%)			47	(82.5%)		
	計	60				60				60				57			
実験期 (1-5日目)	なし	13	(43.3%)			3	(10.0%)			5	(16.7%)			8	(16.7%)		
	あり	17	(56.7%)			27	(90.0%)			25	(83.3%)			25	(83.3%)		
	計	30				30				30				33			
実験期 (6-10日目)	なし	11	(36.7%)			8	(26.7%)			3	(10.0%)			5	(16.7%)		
	あり	19	(63.3%)			22	(73.3%)			27	(90.0%)			22	(81.5%)		
	計	30				30				30				27			

表 12.5.3b 排便日数及び平均排便回数の群間比較 (プラセボ群対実薬群)

項目	時期	群							Wilcoxon順位和検定		
			N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	z値	p値	
排便日数	プラセボ期	投与前日 (1日間)	プラセボ	6	0.8	0.4	0.2	0	1		
		実薬	18	0.8	0.4	0.1	0	1	0.284	0.778	
	実薬期	1~10日目 (10日間)	プラセボ	6	8.0	1.7	0.7	4	8		
		実薬	18	8.2	1.5	0.4	5	10	2.502	0.012	
		1~5日目 (5日間)	プラセボ	6	2.8	1.2	0.5	1	4		
		実薬	18	4.3	0.9	0.2	2	5	2.628	0.009	
1日平均 排便回数	プラセボ期	投与前日 (1日間)	プラセボ	6	3.2	0.8	0.3	2	4		
		実薬	18	3.9	1.1	0.2	2	5	1.889	0.096	
	実薬期	1~10日目 (10日間)	プラセボ	6	1.0	0.8	0.3	0	2		
		実薬	18	1.3	0.9	0.2	0	3	0.920	0.357	
		1~5日目 (5日間)	プラセボ	6	0.7	0.2	0.1	0.4	1		
		実薬	18	1.0	0.3	0.1	0.8	1.8	1.917	0.055	
	1~5日目 (5日間)	プラセボ	6	0.7	0.4	0.2	0.4	1.4			
	実薬	18	1.0	0.4	0.1	0.8	2	1.988	0.047		
	6~10日目 (5日間)	プラセボ	6	0.7	0.2	0.1	0.4	1			
	実薬	18	1.0	0.3	0.1	0.4	1.8	1.940	0.052		

表 12.5.3c 排便日数及び平均排便回数の群間比較 (プラセボ群対各用量群)

項目	時期	群							Wilcoxon順位和検定		Jonckheere検定		
			N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	z値	p値	z値	p値	
排便日数	プラセボ期	投与前日 (1日間)	プラセボ	6	0.8	0.4	0.2	0	1				
			5mg	6	1.0	0.0	0.0	1	1	1.000	0.317	-1.100	0.271
			10mg	6	0.7	0.6	0.2	0	1	0.638	0.523		
			20mg	6	0.7	0.8	0.2	0	1	0.638	0.523		
	実薬期	1~10日目 (10日間)	プラセボ	6	8.0	1.7	0.7	4	8			1.820	0.105
			5mg	6	8.2	1.3	0.6	8	10	1.948	0.081		
			10mg	6	8.7	1.8	0.8	5	10	2.270	0.023		
			20mg	6	7.8	1.3	0.5	5	10	1.813	0.070		
		1~5日目 (5日間)	プラセボ	6	2.8	1.2	0.5	1	4			1.489	0.138
			5mg	6	4.5	0.8	0.3	3	5	2.316	0.021		
			10mg	6	4.2	1.2	0.5	2	5	1.886	0.058		
			20mg	6	4.2	0.8	0.3	3	5	2.011	0.044		
		6~10日目 (5日間)	プラセボ	6	3.2	0.8	0.3	2	4			1.387	0.172
			5mg	6	3.7	1.0	0.4	2	5	1.017	0.309		
			10mg	6	4.5	0.8	0.3	3	5	2.259	0.024		
			20mg	6	3.7	1.2	0.5	2	5	0.758	0.480		
1日平均 排便回数	プラセボ期	投与前日 (1日間)	プラセボ	6	1.0	0.8	0.3	0	2			0.638	0.523
			5mg	6	1.3	0.5	0.2	1	2	0.882	0.336		
			10mg	6	1.5	1.2	0.5	0	3	0.920	0.357		
			20mg	6	1.2	1.0	0.4	0	2	0.428	0.670		
	実薬期	1~10日目 (10日間)	プラセボ	6	0.7	0.2	0.1	0.4	1			1.714	0.087
			5mg	6	1.0	0.4	0.2	0.8	1.8	1.128	0.259		
			10mg	6	1.1	0.4	0.2	0.8	1.7	1.898	0.083		
			20mg	6	1.0	0.2	0.1	0.8	1.2	1.833	0.102		
		1~5日目 (5日間)	プラセボ	6	0.7	0.4	0.2	0.4	1.4			1.722	0.085
			5mg	6	1.1	0.5	0.2	0.8	2	1.549	0.121		
			10mg	6	1.0	0.4	0.2	0.8	1.8	1.549	0.121		
			20mg	6	1.0	0.2	0.1	0.8	1.2	1.630	0.101		
		6~10日目 (5日間)	プラセボ	6	0.7	0.2	0.1	0.4	1			1.709	0.087
			5mg	6	0.8	0.4	0.2	0.4	1.8	0.908	0.368		
			10mg	6	1.1	0.4	0.2	0.8	1.8	2.045	0.041		
			20mg	6	0.9	0.2	0.1	0.8	1.2	1.797	0.082		

表 12.5.3d 排便回数及び平均排便回数と<sup>13</sup>C-DBT法による要約指標の関連性

		排便回数(1~10日目)		平均排便回数(1~10日目)	
		Pearsonの相関係数	Spearmanの相関係数	Pearsonの相関係数	Spearmanの相関係数
t1/2(mkβ)	1日目	-0.081 (P=0.873)	-0.106 (P=0.821)	0.022 (P=0.919)	0.005 (P=0.981)
	3日目	-0.232 (P=0.276)	-0.193 (P=0.362)	-0.258 (P=0.227)	-0.153 (P=0.475)
	10日目	-0.348 (P=0.108)	-0.328 (P=0.128)	-0.431 (P=0.040)	-0.283 (P=0.191)
t1/2(abc)	1日目	-0.092 (P=0.859)	-0.121 (P=0.574)	0.020 (P=0.928)	-0.021 (P=0.921)
	3日目	-0.231 (P=0.277)	-0.188 (P=0.384)	-0.258 (P=0.223)	-0.158 (P=0.468)
	10日目	-0.357 (P=0.095)	-0.335 (P=0.119)	-0.438 (P=0.037)	-0.291 (P=0.178)
tlag(mkβ)	1日目	-0.016 (P=0.941)	0.025 (P=0.908)	0.060 (P=0.780)	0.105 (P=0.628)
	3日目	-0.193 (P=0.367)	-0.166 (P=0.439)	-0.202 (P=0.348)	-0.099 (P=0.648)
	10日目	-0.288 (P=0.170)	-0.284 (P=0.190)	-0.414 (P=0.050)	-0.212 (P=0.331)
tlag(abc)	1日目	-0.009 (P=0.988)	0.032 (P=0.883)	0.053 (P=0.789)	0.120 (P=0.578)
	3日目	-0.191 (P=0.371)	-0.172 (P=0.422)	-0.201 (P=0.347)	-0.103 (P=0.633)
	10日目	-0.302 (P=0.152)	-0.284 (P=0.190)	-0.420 (P=0.048)	-0.214 (P=0.328)
GEO(abc)	1日目	0.149 (P=0.488)	0.170 (P=0.428)	0.034 (P=0.875)	0.028 (P=0.909)
	3日目	0.262 (P=0.216)	0.259 (P=0.224)	0.279 (P=0.191)	0.248 (P=0.253)
	10日目	0.269 (P=0.273)	0.212 (P=0.333)	0.402 (P=0.057)	0.194 (P=0.374)

## 12.6 安全性の結論

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、プラセボ群で1件（下痢（泥状））、10mg群で1件（軟便）、20mg群で8件（軟便3件、ALT増加2件、AST増加1件、GU増加2件）の計10件で、いずれも程度は軽度、関連性は「どちらともいえない」であった。中止例は、20mg群で1例（理由：AST増加、ALT増加）に認められた。重篤な有害事象は認められず、耐容性は各用量とも良好であった。自他覚症状、生理学的検査では治験期間を通じて臨床問題となる変化は認められなかった。しかし、他の群に比べ20mg群において胃腸障害および肝機能異常が多く認められ、またAST、ALT増加による中止例も1例みられたことから本治験薬の肝機能への影響も示唆される。

以上の結果から、健康成人男性に対しGM-611の10mgまでの反復経口投与は臨床問題となる変化は認められず安全性が確認されたが、20mgでは肝機能に対する影響が示唆された。